

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54>

# Фотодинамическая терапия — актуальная медицинская технология в лечении вульгарных акне

Андреев Д. А.<sup>\*</sup>, Завьялов А. А., Ермолаева Т. Н., Фисун А. Г., Полякова К. И., Дубовцева В. А., Максимова Т. Е.

Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения города Москвы  
115088, Российская Федерация, г. Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

**Введение.** Угревая сыпь встречается у не менее 85 % юношей и девушек, часто протекает длительно, с рецидивами процесса на 3-м и 4-м десятилетиях жизни. С 2000 года технология фотодинамической терапии (ФДТ) стала активно использоваться во многих странах. За два последних года проведено много важных дополнительных исследований эффективности ФДТ для лечения акне.

**Цель исследования:** получение и обобщение новых данных об эффектах ФДТ и ее применимости в реальной клинической практике.

**Методы.** Поиск и анализ данных проведен с использованием Национальной медицинской библиотеки США (база данных PubMed), интернет-ресурсов E-library. В исследование включены оригинальные статьи, опубликованные за последние два года и посвященные или связанные с использованием ФДТ для лечения обыкновенных угрей.

**Результаты.** Было найдено в общей сложности около 55 статей. Всего отобрано 9 клинических исследований или описаний клинических случаев отвечающих предъявляемым критериям анализа. В клинических исследованиях применялись различные и неоднозначные, нестандартизированные периоды инкубации фотосенсибилизатора, кумулятивные дозы энергии источника света, количество сеансов терапии. При анализе публикаций обнаруживается тенденция к применению сокращенного периода инкубации и менее активных формуляров фотосенсибилизаторов с целью снижения риска развития нежелательных явлений, таких как эритема, отек, гиперпигментация, образование волдырей.

**Обсуждение и выводы.** ФДТ является эффективной и перспективной медицинской технологией лечения акне. ФДТ может применяться при легких и тяжелых воспалительных и кистозных акне, у пациентов с различными типами кожи и локализацией элементов. Данный вид терапии акне выполняется различными способами и необходимы дальнейшие исследования для разработки оптимальных и стандартных процедур реализации этой актуальной и клинически выгодной медицинской технологии.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, вульгарные угри, акне, медицинская технология

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Андреев Д. А., Завьялов А. А., Ермолаева Т. Н., Фисун А. Г., Полякова К. И., Дубовцева В. А., Максимова Т. Е. Фотодинамическая терапия — актуальная медицинская технология в лечении вульгарных акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):44–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54>

# Photodynamic therapy as an up-to-date medical technology for the treatment of vulgar acne

Dmitry A. Andreev\*, Alexander A. Zavyalov, Tatyana N. Ermolaeva, Anna G. Fisun, Ksenia I. Polyakova, Victoria A. Dubovtseva, Tamara E. Maksimova

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department  
Sharikopodshipnikovskaya str., 9, Moscow, 115088, Russian Federation

**Background.** Acne occurs in at least 85 % of male and female teenagers, often lasts a long time, with relapses in the 3rd and 4th decades of life. Since 2000, the technology of photodynamic therapy (PDT) has been actively used in many countries. Over the past two years, numerous important studies on the effectiveness of PDT for the treatment of acne have been conducted.

**Aim.** To generalize most recent information on the effects of PDT and to show its applicability in clinical practice.

**Methods.** The data search and analysis were carried out using the US National Library of Medicine (PubMed database) and E-library online resources. The study included original articles published over the past two years and devoted to or related to the use of PDT for the treatment of acne vulgaris.

**Results.** A total of 55 articles were discovered. A total of 9 clinical trials or descriptions of clinical cases meeting the criteria for analysis were selected. The investigated clinical studies used various and ambiguous, non-standardized approaches in terms of photosensitizer incubation periods, cumulative doses of the light source energy and the number of treatment sessions. An analysis of the publications revealed a trend to use shorter incubation periods and less active photosensitizers in order to reduce the risk of such adverse events as erythema, edema, hyperpigmentation and blistering.

**Discussion and conclusions.** PDT is an effective and promising medical technology for the treatment of acne. PDT can be used for mild and severe inflammatory and cystic acne in patients with various skin types and lesion localizations. This type of acne therapy is currently performed using various approaches. Further research is needed to develop optimal and standard procedures for implementing this relevant and clinically beneficial medical technology.

**Keywords:** photodynamic therapy, acne vulgaris, acne, medical technology

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Andreev D. A., Zavyalov A. A., Ermolaeva T. N., Fisun A. G., Polyakova K. I., Dubovtseva V. A., Maksimova T. E. Photodynamic therapy as an up-to-date medical technology for the treatment of vulgar acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(6):44–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54>

## Введение

Угревая сыпь является распространенным дерматологическим заболеванием и встречается не менее чем у 85 % юношей и девушек, часто протекает длительно, с рецидивами процесса на 3-м и 4-м десятилетиях жизни [1]. Патогенез заболевания обусловлен многими факторами и включает такие механизмы, как воспаление, избыточное производство кожного сала и обструкция кожных пор с последующим размножением патогенных пропионибактерий (*P. acnes*) [2]. Акне вызывают не только физическое страдание, но и часто оказывают на пациента значительное психологическое влияние, приводят к депрессии, социальной дезадаптации, межличностным и производственным проблемам, серьезно ухудшают качество жизни [2–4].

Стандарты лечения угревой сыпи включают физиотерапевтические методы, топические и системные ретиноиды, антибиотики, изотретиноин и пероксид бензоила [5, 6]. Лекарственное лечение может вызывать раздражение кожи и требует ежедневного использования, что часто сопровождается низкой комплаентностью [7]. Антибактериальные средства приходится назначать длительными курсами, что приводит к развитию бактериальной устойчивости, оказывает токсическое действие на организм в целом и не всегда позволяет достичь желаемого результата [8]. Вместе с тем назначение изотретиноина требует строгого мониторинга ряда биохимических показателей и иногда ассоциировано с развитием нежелательных явлений [9]. В связи с этим представляется актуальным проведение исследования более эффективных и безопасных медицинских технологий лечения акне, таких как фототерапия, в частности фотодинамическая терапия (ФДТ) [10].

ФДТ — один из первых методов, который был применен для лечения актинических кератозов. С 2000 года, после первого применения в США Хончару В. и соавт. для лечения акне, ФДТ стала активно использоваться во многих странах [11, 12]. Суть технологии заключается в избирательной деструкции клеток после нанесения фотосенсибилизаторов, таких как предшественники протопорфирина IX (ПП–IX): 5-аминолевулиновая кислота (АЛК) или метиламинолевулинат (МАЛ) [12] в результате воздействия лазером или источником широкополосного света [13]. Предшественники фотосенсибилизатора накапливаются в сальных железах кожи и затем включаются в метаболический путь синтеза гемма с образованием больших количеств ПП–IX, который является светочувствительным веществом. Под воздействием видимого спектра и в присутствии кислорода фотосенсибилизатор генерирует активные формы кислорода и способен вызывать селективную фототоксичность в отношении бактерий и целевых сальных желез [13, 14].

Для активации ПП–IX в современной практике используется ряд различных лазерных и широкополосных источников света, в частности светодиодные источники, люминесцентные лампы, интенсивный импульсный свет (ИИС) и импульсный окрашенный лазер (ИОЛ). Эти источники света нацелены на два основных пика поглощения ПП–IX в полосе Соре — 400–417 нм и при 630 нм [15]. Максимальный пик поглощения ПП–IX находится в полосе Соре, но в большинстве исследований для лечения акне применялась ФДТ на основе

красного света в качестве источника, так как он глубже проникает в ткани целевых сальных желез, чем синий свет [16].

За последние два года проведено множество значимых дополнительных исследований эффективности ФДТ для лечения акне. Оценивалась ФДТ, включающая применение различных световых диапазонов, фотосенсибилизаторов, аппаратных источников света, времени воздействия и числа процедур. Пока накоплено недостаточно результатов качественных клинических испытаний этой технологии, хотя многие нерандомизированные и неслепые небольшие исследования свидетельствуют в пользу эффективности ФДТ при лечении акне.

## Методы

Поиск и анализ данных проведен с использованием Национальной медицинской библиотеки США (база данных PubMed), интернет-ресурсов E-library. В поисковых запросах применялись следующие фразы: «угри/акне и фотодинамическая терапия» и «угри/акне обыкновенные и фотодинамическая терапия». Временной горизонт поиска составлял два года. В исследование включали работы, опубликованные в период с 01.01.2017 по 01.11.2019. Было найдено в общей сложности 55 статей. В исследование включены статьи, посвященные или связанные с оригинальными клиническими исследованиями ФДТ для лечения обыкновенных угрей. Статьи, исследования, не относящиеся к человеку, или испытания *in vitro*, ретроспективные наблюдения, обзоры были исключены из анализа. Всего выявлено 9 клинических исследований или описаний клинических случаев, отвечающих предъявляемым критериям.

## Фотосенсибилизаторы

Среди всех выявленных исследований за два последних года наиболее часто используемым фотосенсибилизатором была АЛК (табл. 1). В рандомизированном контролируемом, двойном слепом исследовании с односторонним контролем кожи лица, проведенном Zhang J. и соавт. с участием 23 пациентов, сравнивали эффективность 5 и 10 % геля на основе АЛК [17]. Пациентам с тяжелой угревой сыпью на лице наносили 5 или 10 % АЛК на одну из сторон. Было проведено 4 сеанса фотодинамической терапии с легкой дозой нагрузки — 96 Дж/см<sup>2</sup>. Сравнение эффективности лечения выполняли на 4-й и 12-й неделях лечения. Во всех исследуемых группах отмечалось снижение выраженности воспалительных элементов по сравнению с исходным уровнем на протяжении наблюдения пациентов. Оказалось, что воспалительные элементы акне уменьшались значительно в группе пациентов, получавших 10 % АЛК по сравнению с 5 % АЛК: на 4-й неделе — 79,2 % по сравнению с 62,5 % ( $p = 0,009$ ), а на 12-й неделе — 88,5 % по сравнению с 78,3 % ( $p = 0,018$ ). При этом статистически значимых различий в выраженности невоспалительных элементов угревой сыпи не выявлялось. Общий показатель эффективности лечения в группе пациентов, получавших 10 % АЛК, был значительно выше, чем в группе больных, получавших 5 % АЛК (95,7 % по сравнению с 69,6 %,  $p = 0,02$ ). Никаких статистически значимых различий не регистрировалось в баллах по шкале

оценки боли между двумя группами, за исключением первого сеанса лечения. Тем не менее в группе с более высокой концентрацией АЛК выраженность болевого синдрома была немного выше. Боль играет важную роль в приверженности пациентов АЛК-ФДТ. Авторы аргументируют, что боль во время светового облучения связана с концентрацией ПП-IX и скоростью светового энергетического потока во время сеансов лечения [18–20]. Образование ПП-IX положительно коррелирует с концентрацией АЛК в течение 3 часов после инкубации [21]. Однако Zhang J. и соавт. полагают, что концентрация ПП-IX не самый важный фактор ФДТ, определяющий выраженность боли. Таким образом, при тяжелых формах ФДТ с использованием 10 % АЛК была более эффективной, чем ФДТ с использованием 5 % АЛК, а проявления нежелательных явлений — сопоставимыми [17]. Это исследование продемонстрировало, что повышение активности фотосенсибилизатора может приводить к быстрому освобождению от угрей, что также сопровождается побочными эффектами, включающими боль.

Разрабатываются и клинически апробируются «новые» дерматологические формуляры на основе АЛК. Так, в клиническом исследовании, выполненном Serini и соавт. [22], сообщается о применении «нового» терморезистивного 5 % АЛК-геля для лечения акне легкой и средней степени тяжести с целью увеличения эффективности и снижения побочных эффектов, таких как боль, эритема, отек. Именно эти побочные эффекты оказываются лимитирующими фактором в применении более концентрированных фотосенсибилизаторов. «Новый» формуляр геля позволяет выполнять более удобную процедуру нанесения без окклюзии с лучшим косметическим эффектом, обусловленным более активным высвобождением активного соединения в сравнении с традиционными составными кремами и мазями на основе АЛК. Исследование было двухцентровым, проспективным, слепым в отношении исследователя. Проверяться концепция эффективности «нового» формуляра геля. 5 % АЛК гель (2 мл на одну аппликацию) наносили на всю поверхность кожи лица. Во время инкубации в течение 120 минут пациенты находились в защищенном от солнечного света месте для предотвращения преждевременной активации фотосенсибилизатора. До и после топической аппликации геля степень образования ПП-IX оценивали с помощью лампы с совмещенной технологией ультрафиолетового и светодиодного излучения (UV-LED) или лампы Вуда в темноте. Пациенты получали световое облучение красным светом длиной волны 630 нм (S632, портативная лампа Alpha Strumenti, Melzo, Italy) и энергией 25 мДж в среднем в течение 15 минут. Всего было проведено в среднем 3 сессии с интервалом в 2 недели. По результатам исследования было показано, что степень поражения по шкале оценки глобальной тяжести акне после последней сессии статистически значимо уменьшилась с  $21 \pm 6$  до  $6,5 \pm 5,7$ , что характеризовалось 70 % снижением выраженности элементов акне ( $p = 0,0001$ , тест Уилкинсона; средняя разница 14,9; 95 % ДИ разницы: 12,1–17,6) [22].

Шкала оценки глобальной тяжести акне была впервые предложена Doshi и соавт. в 1997 году [23]. Общая тяжесть акне рассчитывается путем суммации регионарных баллов оценки тяжести поражения. Каждый балл

умножается на фактор 2 для лба, каждой щеки; на фактор 1 — для носа, подбородка; на фактор 3 — для груди и верхней части спины. Оценка проводится по наиболее пораженным участкам каждой области (1 балл, если  $\geq 1$  комедона; 2 балла, если  $\geq 1$  папулы; 3 балла, если  $\geq 1$  пустулы; 4, если  $\geq 1$  узла). Тяжесть течения заболевания классифицировалась следующим способом: а) 0 баллов — нет элементов сыпи; б) 1–18 — легкое акне; в) 19–30 — акне средней тяжести; г) 31–38 — тяжелое акне; д)  $>39$  баллов — очень тяжелое акне [23].

Таким образом, в исследовании Serini и соавт. применена стандартная шкала оценки тяжести акне, в полной мере в цифровом выражении отражающая эффективность лечения. Кроме того, авторы считают, что сильной стороной исследования является длительный период наблюдения (6 месяцев), а также продолжительность клинического улучшения. Предполагается, что пролонгированная эффективность геля обусловлена снижением образования кожного сала, деструктивными изменениями в сальных железах после сессий ФДТ красным светом [13, 24].

Для дополнительного обоснования применения 20 % АЛК в два последних года получены результаты исследований, подтверждающих его применимость для лечения угрей. Nickals и соавт. [25] в слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании сравнивали эффективность ФДТ с 20 % АЛК с лечением умеренных акне пероральным доксициклином в комбинации с адапаленом в виде геля. Пациенты (23 пациента) группы ФДТ получали 2 сеанса 20 % АЛК-ФДТ с инкубацией 1,5 часа перед облучением красным светом с энергетическим потоком 37 Дж/см<sup>2</sup> каждые две недели (аппаратный источник: Waldman ФДТ 1200, Waldmann-Medizin-Technik, Villingen-Schwenningen, Германия). В контрольной группе (23 пациента) пациентам назначали доксициклин 100 мг/сутки внутрь с нанесением 0,1 % адапалена в виде геля. В обеих группах с 6-й до 12-й недели наблюдения наружно применялся 0,1 % адапален. После лечения ФДТ медиана доли снижения числа невоспалительных элементов сыпи и общего числа очагов поражения на 6-й неделе оказывалась статистически значимо выше ( $p = 0,013$  и  $p = 0,038$  соответственно), чем после лечения доксициклином в комбинации с адапаленом. На 12-й неделе наблюдения регистрировалось наибольшее снижение воспалительных элементов. При этом в группе больных, получавших ФДТ, состояние улучшилось у 60 % пациентов; в группе доксициклина в комбинации с адапаленом — у 46 % ( $p = 0,460$ ) [25].

Исследователи пришли к заключению, что АЛК-ФДТ с красным светом является хорошей альтернативой и более эффективна в отношении акне средней степени тяжести, чем терапия доксициклином в комбинации с адапаленом [25].

Хорошие результаты лечения по сравнению с доксициклином, вероятно, объясняются развитием лекарственной устойчивостью при применении антибиотиков, в то время как высокодозная ФДТ вызывает прямую фотодинамическую деструкцию сальных желез, а также приводит к высокому бактерицидному эффекту [11, 26].

В США 20 % АЛК является единственным препаратом для ФДТ, зарегистрированным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA)

с показаниями для лечения актинических кератозов, и в настоящее время используется вне показаний для лечения акне. На фармацевтических рынках других стран распространены АЛК-фотосенсибилизаторы различной концентрации и в комплексе с различными дополнительными компонентами [27]. Существуют также фотосенсибилизаторы, инкапсулированные в липосомы с целью улучшения проникновения в кожу и снижения системной абсорбции. Однако данные исследования проводились преимущественно *in vitro* [28]. Тем не менее следует отметить результаты двух исследований, выполненных до 2017 года (то есть вне рамок «временного горизонта» нашего исследования), фотодинамических методов лечения акне, в которых изучалась применимость липосомальной формы метиленового синего (ЛМС), являющегося фотосенсибилизирующим красителем, производным фенотиазина, с максимальной абсорбцией в условиях воздействия света с длиной волны 668 и 609 нм [29, 30]. В одном качественном рандомизированном исследовании с участием 35 пациентов с односторонним контролем воздействия сравнивали эффективность лечения угревой сыпи с помощью активированного ЛМС с ЛМС без активации светом. Результаты продемонстрировали более выраженное уменьшение воспалительного компонента в пораженных акне участках кожи, подвергнутых воздействию ЛМС–ИИС (56,40 %) по сравнению с участками кожи, на которое воздействовали только ИИС (34,06 %) [29]. В дополнение к общим нежелательным явлениям, вызванным ФДТ, таким как зуд и покалывание, у 92 % пациентов отмечалось стойкое окрашивание кожи в результате воздействия фотосенсибилизатора. Статистически значимых различий в невоспалительных проявлениях между двумя группами не выявлялось, хотя отмечалось улучшение в очагах сыпи (28,7 %) у пациентов, получавших ФДТ [29]. Во втором исследовании с односторонним контролем воздействия с участием 13 пациентов, сравнивающим результаты воздействия ЛМС–ФДТ с контрольной стороной тела, было обнаружено 83,3 % уменьшение очагов воспаления и 63,6 % снижение невоспалительных элементов после двух сеансов лечения [30].

Реже применяются такие фотосенсибилизаторы, как хлорофилл, индол-3-уксусная кислота, покрытый золотом кремнезем и индоцианиновый зеленый (ИЦЗ) [31]. Индоцианиновый зеленый (ИЦЗ) является фотосенсибилизирующим красителем, который применялся в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ в проспективном, рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании, опубликованном за анализируемый период, Choi и соавт. [32], изучались эффекты нового метода лечения на основе индоцианинового зеленого. Исследование включало доклиническую и клиническую фазы, результаты которых представлены в едином докладе. Была показана хорошая клиническая эффективность ФДТ на основе ИЦЗ по сравнению с МАЛ. Применение МАЛ в составе ФДТ не сопровождалось бактерицидным эффектом, тогда как ИЦЗ–ФДТ продемонстрировала выраженное бактерицидное действие. Таким образом, было еще раз показано, что ИЦЗ является перспективным фотосенсибилизатором [32].

### Комбинированное лечение на основе ФДТ

Технология ФДТ может успешно применяться в комбинации с другими препаратами между сеансами,

что улучшает общие результаты лечения. Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом с контролем воздействия на одну половину лица исследовании Wanitphakdeedecha и соавт. [33] в промежутках между сессиями ФДТ на основе светового пучка без фотосенсибилизатора применяли формулярный крем, включавший в состав ликохалькон А, l-карнитин и 1,2-декандиол. В исследовании использовалась ФДТ (аппаратный источник: The Ellipse Flex PPT, Ellipse A/S Inc, Дания) длиной волны 400–720 нм с фильтром (аппликатор импульсного света). Проводилось 4 сессии ФДТ с интервалом в 2 недели. Воздействие IPL (технология интенсивного импульсного света) выполнялось со световым энергетическим потоком 4,1 Дж/см<sup>2</sup> — единичный импульс, продолжительность импульса — 45 мс. Формулярный крем наносили 2 раза в день в течение 10 недель. У пациентов, получавших активный формуляр мази, выявлено снижение числа поражений на второй неделе после второго сеанса ФДТ ( $p = 0,010$  — для воспалительных элементов акне;  $p = 0,001$  — для невоспалительных элементов акне). При оценке невоспалительных компонентов в группе пациентов, которым назначался формуляр мази, улучшение было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (на 28, 49, 70-й дни;  $p = 0,003$ , 0,005 и 0,002 соответственно), а также через 1 месяц после лечения воспалительных акне ( $p = 0,036$ ) [33]. Положительные эффекты формулярного крема оказались ожидаемыми, так как исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали ранее клиническую активность всех трех компонентов. Доказан противовоспалительный эффект ликохалькона А *in vitro* [34]. Ликохалькон А статистически значимо ингибировал образование провоспалительных цитокинов, таких как простагландин E<sub>2</sub>, лейкотриен В<sub>4</sub>, интерлейкин 6 / фактор некроза опухоли α, секретруемых различными клетками кожи, в том числе гранулоцитами, кератиноцитами, зрелыми фибробластами дермы, дендритными клетками. *In vivo* этот компонент крема оказывал выраженное антираздражающее действие при эритеме после бритья, в тестах с индуцированной эритемой после воздействия ультрафиолета. Кроме того, эффективность ликохалькона А выявлена при розацеа и атопическом дерматите [35, 36]. Таким образом, противовоспалительное действие ликохалькона А, антисеборейные свойства l-карнитина и антибактериальные 1,2-декандиола являются ведущими факторами, определяющими эффективность формулярной мази.

За два последних года в базе данных PubMed появилась публикация серии из 3 клинических случаев, демонстрирующих эффективность проведения неаблативного фракционного лазера непосредственно перед ФДТ на основе 20 % АЛК (продолжительность инкубации 1–3 часа) и красного света с энергетическим потоком 50–100 Дж/см<sup>2</sup> [40]. У двух пациентов развилась ремиссия акне после одного сеанса комбинированного лечения. Отмечались незначительные нежелательные явления. Авторы полагают, что кожа, подвергнутая воздействию неаблативного фракционного лазера, становится более чувствительной к проникновению АЛК [40].

### Световой источник

При проведении ФДТ используются разнообразные источники света и устройства. Фотосенсибилизатор можно активировать путем воздействия разных длин волн в соответствии с максимальным спектром

Таблица 1. Оригинальные клинические исследования предыдущих двух лет, посвященные фотодинамической терапии акне  
Table 1. Original clinical studies on photodynamic acne therapy published over the past two years

Исследование, год	Локализация	Фотосенсибилизатор	№ пациентов	Эффективность	Нежелательные явления / примечание
Wanitphakdeecha et al. [33], 2019	Лицо	—	29	Исследование нового активного формулярного крема с нанесением между сеансами ФДТ без сенсбилизатора. Показаны преимущества использования формулярного крема	
Del Duca et al. [37], 2019	Лицо, грудь туловище (умеренное и тяжелое акне)	Гель на основе 5 % АЛК	20	Снижение среднего количества воспалительных элементов	Не зарегистрировано
Zhang J et al. [17], 2019	Лицо (тяжелое акне)	Гель на основе 5 % АЛК или 10 % АЛК	23	Частота эффективности в отношении воспалительных статистически значимо выше в группе 10 % ALA, чем в группе	Отсутствовали статистически значимые различия в выраженности боли между группами
Zheng Z. et al. [38], 2019	Лицо	5 % АЛК	118	Изучался болевой синдром, обусловленный ФДТ. Обсуждаются возможности изменения энергетического потока и увеличения продолжительности лечения с целью снижения болевого синдрома	
Nicklas et al. [25], 2019	Лицо (умеренные акне)	20 % АЛК	46	Медиана снижения числа невоспалительных элементов акне была статистически значимо выше по сравнению с контролем	Отсутствовали серьезные нежелательные явления
Serini et al. [22], 2019	Лицо (легкое и умеренное акне)	«Новый» 5 % гель на основе АЛК	35	Уменьшение выраженности акне	Хорошая переносимость лечения. Средний уровень дискомфорта
Choi et al. [32], 2018	Лицо	ИЦЗ и МАЛ	21	ИЦЗ продемонстрировал лучшую эффективность, чем МАЛ клиническую эффективность. Нежелательные явления не описаны	
Zhang L. et al [39], 2017	Лицо	5 % АЛК	12	ФДТ на основе красного света эффективнее ФДТ на основе интенсивного импульсного света ( $p < 0,05$ )	Боль, эритема, отек, экссудация
Qureshi S et al [40], 2017	Лицо, спина	20 % АЛК (инкубация 1–3 часа)	3	Применение неаблативного фракционного лазера непосредственно перед ФДТ может уменьшить нежелательные явления и необходимое число сессий ФДТ	

поглощения, хотя выбор длины волны света зависит от необходимой глубины проникновения в кожу. Красный свет проникает глубже в дерму и способен воздействовать на целевые сальные железы, играющие ключевую роль в патогенезе акне. Синий свет не проникает так глубоко, так как у него большая длина волны. Применение стандартной терапии красным светодиодным светом наиболее часто описывается в литературе, хотя лечение синим светом также периодически исследуется, поскольку спектр максимального поглощения ПП–IX (410 нм) соответствует синему свету [41, 42].

Источником ИИС является высокоинтенсивная мерцающая лампа, продуцирующая свет с различным диапазоном волн (560–1200 нм) с расчетом на различные пики поглощения ПП–IX. Другие лазеры, такие как импульсный окрашенный лазер (595 нм) и диодный лазер (800–810 нм), также используются в качестве фотоисточников при ФДТ. В различных клинических исследованиях применялись лазеры, отличающиеся по длине генерируемой волны света, тотальным дозам выделяемой энергии, интенсивности облучения, техническим характеристикам источника. Некоторые источники света, используемые в монорежиме, сами по себе способны оказывать благоприятное воздействие на элементы сыпи [22], но комбинация ФДТ с источником света показала более выгодные клинические эффекты в большинстве исследований с воздействием на одну сторону тела, чем облучение только светом [29, 43].

В период последних двух лет Zhang L. и соавт. провели сравнительное проспективное рандомизированное с контролем воздействия на одну сторону лица исследование эффектов красного и импульсного света в составе ФДТ на основе 5 % АЛК [39]. В исследовании

применяли ФДТ по следующим схемам: 1) одна сторона лица: продолжительность инкубации 2 часа, облучение узкополосным светодиодом с длиной волны  $633 \pm 10$  нм и плотностью энергетического потока  $\sim 36\text{--}108$  Дж/см<sup>2</sup>; 2) другая сторона лица: продолжительность инкубации 2 часа, интенсивный импульсный свет с длиной волны 590–1200 нм и плотностью энергетического потока 15–17 Дж/см<sup>2</sup>. Всего было проведено 3 сеанса лечения с интервалом 2 недели. Период наблюдения составлял 8 недель. На стороне, подвергнутой воздействию первой схемы один (ФДТ на основе красного света), отмечалась статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более высокая степень освобождения от акне, чем на стороне, подвергнутой лечению по схеме два (ФДТ на основе интенсивного импульсного света). При этом выраженность болевого синдрома в группе пациентов, получавших ИИС-ФДТ, была ниже [39]. Авторы полагают, что применение красного света может привести к лучшим результатам за счет более эффективной световой индукции ПП–IX, хотя ИИС-ФДТ сопровождалась меньшей выраженностью нежелательных явлений и лучшую переносимость. Таким образом, следует предполагать, что ИИС-ФДТ может стать альтернативой АЛК-ФДТ после стандартизации и оптимизации режимов проведения фототерапии [39].

#### Продолжительность инкубации

Продолжительность инкубации значительно варьировала в изучаемых исследованиях и составляла около 1,5–3 часов. За изучаемый в нашем исследовании период не было опубликовано статей, посвященных вопросам эффектов продолжительности инкубации. Однако в исследованиях, проведенных до 2017 года, были

изучены отдельные ее эффекты, которые необходимо упомянуть. В одном рандомизированном исследовании с односторонним воздействием на лицо с участием 20 пациентов изучалось влияние времени инкубации на степень освобождения от акне. В этом исследовании сравнивали результаты лечения АЛК–ИИС в составе ФДТ одной стороны лица с контрольной терапией ИИС в монорежиме другой стороны лица и временем инкубации 30 минут или 3 часа [44]. После 12-недельного наблюдения показатели снижения воспалительных элементов составили 89,5, 83,0 и 74,0 % в течение длительной, короткой инкубации и контроля соответственно. Тем не менее никакой статистической значимой разницы в зависимости от времени инкубации между группами выявлено не было. Авторы отметили, что более длительное время инкубации имеет преимущество только по сравнению с группой контроля, в которой применялся ИИС в монорежиме. Исследователи пришли к выводу, что более длительная инкубация оказывается более эффективной в отношении показателей освобождения от акне по сравнению с короткой инкубацией без различий в профиле нежелательных явлений. Однако другие исследования показали, что длительная инкубация (3 часа) может быть ассоциирована с серьезным болевым синдромом, возникающим во время воздействия света, что объясняется накоплением ПП–IX [44].

После нанесения фотосенсибилизатора обработанную область часто окружают пластиковой пленкой во время инкубации с целью усиления пенетрации. Тем не менее исследования, проведенные Bissionnette и соавт., показали отсутствие статистически значимой разницы в уменьшении проявлений акне на лице после воздействия МАЛ–ФДТ на основе красного света между группами пациентов, получавших сеансы лечения с окклюзией и без окклюзии МАЛ в течение 90 минут [44]. Другое исследование показало, что короткая инкубация (в течение 1 часа) без окклюзии с применением МАЛ–ФДТ на основе красного света приводит к выгодным результатам, характеризующимся уменьшением элементов акне [45].

#### **Количество сессий**

Оценки корреляции между количеством процедур и клиническими результатами противоречивы. Сложно определить такую корреляцию из-за различий между исследованиями или вовсе отсутствия таковых. В целом показано, что сессии ФДТ улучшают степень освобождения от акне и приводят к достижению контроля над выраженностью акне. В большинстве исследований проводилось в среднем 3 сессии. Число сессий, необходимых для излечения акне, зависит от таких в том числе факторов, как аппаратный источник света и ответ пациента на терапию [46].

#### **Нежелательные явления**

Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с терапией акне, были боль во время светового воздействия, эритема и отек через 3–5 дней после лечения, а также десквамация [46]. Редкие нежелательные явления включали дисхромии, акнеподобную сыпь, милиум и, реже, образование пузырей. В большинстве исследований показано, что выраженность нежелательных явлений была минимальной, и отмечалась хорошая переносимость процедуры у пациен-

тов. Серьезные нежелательные явления, скорее всего, опосредовались временем инкубации, аппаратным источником света и дозой световой нагрузки, а также свойствами фотосенсибилизатора [47]. Нежелательные явления могут стать барьером на пути к продолжению терапии и наиболее часто обуславливают исключение пациента из программы лечения.

Механизм развития болевого синдрома у пациентов во время проведения ФДТ до конца неизвестен, хотя гипотетическое объяснение включает возможность повреждения сенсорных нервных окончаний или некроза клеток, вызванного острой фототоксичностью [14]. Ряд факторов считается определяющим в формировании болевого синдрома: активность фотосенсибилизатора, продолжительность инкубации, аппаратный источник света. Способы уменьшения болевого синдрома включают уменьшение времени инкубации или нанесение менее концентрированных (активных) препаратов фотосенсибилизатора с целью снижения избыточного накопления ПП–IX при использовании дневного света в качестве источника, который, как широко сообщается, вызывает меньшую боль в случае лечения актинических кератозов [48]. Кроме того, применение топических анестетиков и местных блокаторов боли может способствовать ее облегчению во время сеанса ФДТ. Иногда используются устройства с воздушным охлаждением, хотя сообщается о снижении эффективности при использовании этого метода [49]. Нанесение топических кортикостероидов сразу после сеанса лечения и в течение 2–3 дней после терапии уменьшает выраженность эритемы, ощущение жжения, зуд и даже последствия пилинга, вызванного ФДТ без статистически значимых эффектов на результаты лечения. Избыточное увлажнение и защита от солнца являются важнейшими компонентами лечения и восстановления после ФДТ; препараты на основе вазелина могут применяться с 0-го по 2-й день после ФДТ с последующим назначением безмасляных препаратов с целью профилактики формирования милиума в процессе восстановления.

#### **Обсуждение и заключение**

Акне — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое может приводить к рубцеванию. Заболевание негативно сказывается на психологическом здоровье пациентов [12]. Существует необходимость в применении более безопасных и эффективных терапевтических стратегий, так как многие пациенты не отвечают на стандартные опции лечения как в связи с плохой приверженностью терапии, так и в связи с непереносимостью лечения. ФДТ является многообещающей медицинской технологией лечения акне, применяемой в США «вне зарегистрированных показаний», хотя ее роль в стандартных рекомендациях и схемах ведения пациентов еще предстоит определить.

За два последних года опубликовано значительное количество новых оригинальных исследований, в которых изучаются возможности лечения акне фотодинамическими методами на основе различных фотосенсибилизаторов, с применением разного периода инкубации, а также лазеров и аппаратных источников света. В клинических исследованиях применялись различные и неоднозначные, нестандартизированные периоды инкубации фотосенсибилизатора, кумулятивные

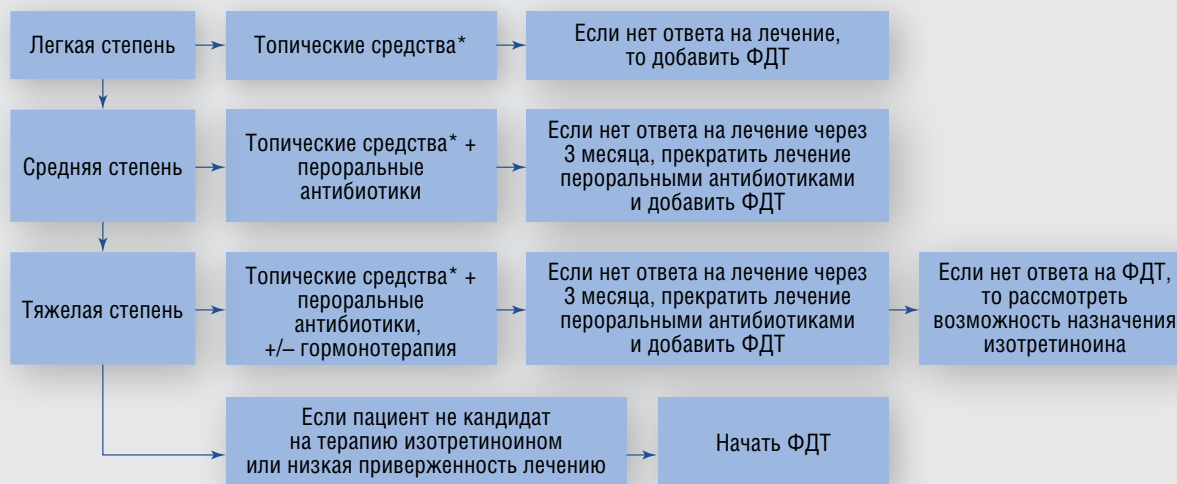


Рис. 1. Роль фотодинамической терапии в введении пациентов с акне (адаптировано по [16])

Примечание: \* — топические ретиноиды, топические стероиды, бензоил пероксид. Лечение топическими средствами можно возобновить через 2 недели после ФДТ.

Fig. 1. The role of photodynamic therapy in the management of acne patients (adapted from [16])

Note: \* — topical retinoids, topical steroids, benzoyl peroxide. Topical treatment can be resumed 2 weeks after PDT.

дозы энергии источника света, количество сеансов терапии. При анализе публикаций обнаруживается тенденция к применению сокращенного периода инкубации и менее активных фотосенсибилизаторов с целью снижения риска развития нежелательных явлений, таких как эритема, отек, гиперпигментация, образование волдырей. Так как ФДТ до сих пор остается медицинской технологией лечения акне «вне зарегистрированных показаний», то государственные медицинские страховые компании не покрывают такую программу лечения. Кроме того, можно надеяться, что дополнительные исследования докажут затратную эффективность ФДТ и включают в объем исследований вопросы сравнения экономической эффективности ФДТ и существующих стандартных режимов лечения.

На основании анализа существующей литературы рекомендуется применять ФДТ в качестве дополнительной терапии к стандартным режимам лечения пациентов с легким акне, не отвечающих на лечение топическими ретиноидами и бензоил пероксида, или режимам лечения пациентов с акне средней степени тяжести (умеренные акне), у которых отмечается непереносимость или устойчивость к антибактериальным или гормональным препаратам для приема внутрь (рис. 1) [16]. ФДТ может применяться в виде монотерапии в самостоятельном виде у некоторых пациентов, хотя большинству из них потребуются назначение топической или гормональной терапии в периоды между ФДТ [16]. Следует провести дополнительные исследования для установления долгосрочной эффек-

тивности ФДТ при акне: 1) для изучения проблем полного освобождения от акне; 2) для выяснения вопросов использования поддерживающей ФДТ.

При ФДТ используется ряд различных лазеров и источников света с целью активации фотосенсибилизатора. При этом в исследованиях последних лет не установлены оптимальные дозовые энергетические нагрузки и аппаратный источник. Рекомендуется применять красный свет в качестве опции выбора источника света при ФДТ акне [16].

Нежелательные явления, обусловленные ФДТ, были преходящими и включали боль во время активации фотосенсибилизатора источником света, постпроцедурную эритему, отек, эксфолиацию. С целью профилактики гиперпигментации возможно применение 2–4 % гидрохинона до и после ФДТ на протяжении 2–4 недель наряду с тщательной защитой от солнца [16].

### Выводы

Показано, что ФДТ является эффективной и актуальной медицинской технологией лечения акне. ФДТ может применяться при легких и тяжелых воспалительных акне, у пациентов с различными типами кожи и локализацией элементов. В настоящее время данный вид терапии акне выполняется различными способами, и дальнейшие исследования необходимы для разработки оптимальных и стандартных процедур реализации этой новой и выгодной медицинской технологии с целью достижения наилучших результатов в повседневной клинической практике. ■



## Литература/References

1. Кубанова А. А., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Дворова Е. К., Фадеева Е. И. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;5:102–114. [Kubanova A. A., Araviyskaya Ye. R., Sokolovsky Ye. V., Dvorova Ye. K., Fadeyeva Ye. I. Systemic treatment of severe forms of acne: experience of using Isotretinoin in the Russian Federation. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2013;5:102–114. (In Russ.)]
2. Zouboulis C. C., Katsambas A. D., Kligman A. M. Pathogenesis and treatment of acne and rosacea. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
3. Бронфман С. А., Шерина Т. Ф., Иванова Л. П., Кудяева Л. М. Угревая болезнь: современные представления о патогенезе и возможности комплексной коррекции аллопатическими и нелекарственными методами. Вестник новых медицинских технологий. 2016;1:235–240. [Bronfman S. A., Sherina T. F., Ivanova L. P., Kudaeva L. M. Acne vulgaris: contemporary concept of pathogenesis and possibilities of integrated pharmacological and non-pharmacological treatment. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2016;1:235–240. (In Russ.)]
4. Масюкова С. А., Ахтямов С. Н. Акне: проблема и решение. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2002;4(5):217–224. [Masyukova S. A., Akhtyamov S. N. Acne: problem and solution. *Consilium Medicum. Dermatology*. 2002;4(5):217–224. (In Russ.)]
5. De Federatie Medisch Specialisten. Acne. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. De richtlijn. 2014. <https://www.demedischspecialist.nl/toegankelijk-op-01-11-19>. [The Federation of Medical Specialists. Acne. Dutch Association for Dermatology and Venereology. The Guidelines. 2014. <https://www.demedischspecialist.nl/> (accessed 01.11.2019). (In Dutch)].
6. Колодий А. А., Шатохина Е. А., Халилуллин Р. И. Обзор современных физиотерапевтических методов лечения акне. Медицинский алфавит. 2019;1(7):15–18. [Kolodii A. A., Shatokhina E. A., Khalilullin R. I. Review of modern physiotherapeutic methods in treatment of acne. *Medical alphabet*. 2019;1(7):15–18. (In Russ.)]
7. Donnarumma M., Fattore D., Greco V., Ferrillo M., Vastarella M., Chiodini P., et al. How to Increase Adherence and Compliance in Acne Treatment? A Combined Strategy of SMS and Visual Instruction Leaflet. *Dermatology*. 2019;1–8. DOI: 10.1159/000502575
8. Zheng Y., Yu E., Weng Q., Zhou L., Li Q. Optimization of hydrogel containing toluidine blue O for photodynamic therapy in treating acne. *Lasers Med Sci*. 2019;34(8):1535–1545. DOI: 10.1007/s10103-019-02727-2
9. Vallerand I. A., Lewinson R. T., Farris M. S., Sibley C. D., Ramin M. L., Bulloch A. G. M. et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):76–85. DOI: 10.1111/bjd.15668
10. Ахтямов С. Н. Междисциплинарный симпозиум «Новое в дерматологии и косметологии, гинекологии, андрологии». Инновационные возможности флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с препаратами аласенс и фотосенс в дерматологии, косметологии и гинекологии. Эффективная фармакотерапия. 2013;25:44–50. [Akhtyamov S. N. Interdisciplinary symposium “New in dermatology and cosmetology, gynecology, andrology”. Innovative possibilities of fluorescence diagnostics and photodynamic therapy with alasens and photosens in dermatology, cosmetology and gynecology. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;25:44–50. (In Russ.)]
11. Hongcharu W., Taylor C. R., Chang Y., Aghassi D., Suthamjaraya K., Anderson R. R. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):183–192. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00046.x
12. Владимиров В. В., Олисова О. Ю., Вертиева Е. Ю., Горячкина М. В., Смирнов К. В. Фотодинамическая терапия при лечении вульгарных угрей. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014;5:54–58. [Vladimirov V. V., Olisova O. Yu., Vertieva E. Yu., Goryachkina M. V., Smirnov K. V. Photodynamic therapy for acne vulgaris. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;5:54–58. (In Russ.)]
13. Divaris D. X., Kennedy J. C., Pottier R. H. Phototoxic damage to sebaceous glands and hair follicles of mice after systemic administration of 5-aminolevulinic acid correlates with localized protoporphyrin IX fluorescence. *Am J Pathol*. 1990;136(4):891–897.
14. Ozog D. M., Rkein A. M., Fabi S. G., Gold M. H., Goldman M. P., Lowe N. J. et al. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide. *Dermatol Surg*. 2016;42(7):804–827. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000800
15. Ibbotson S. H. An overview of topical photodynamic therapy in dermatology. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2010;7(1):16–23. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2009.12.001
16. Boen M., Brownell J., Patel P., Tsoukas M. M. The Role of Photodynamic Therapy in Acne: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):311–321. DOI: 10.1007/s40257-017-0255-3
17. Zhang J., Zhang X., He Y., Wu X., Huang J., Huang H. et al. Photodynamic therapy for severe facial acne vulgaris with 5 % 5-aminolevulinic acid vs 10 % 5-aminolevulinic acid: A split-face randomized controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2019, Jun 12. DOI: 10.1111/jocd.13038 [Epub ahead of print]
18. Warren C. B., Karai L. J., Vidimos A., Maytin E. V. Pain associated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(6):1033–1043. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.03.048
19. Wiegell S. R., Skiveren J., Philipsen P. A., Wulf H. C. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):727–733. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08451.x
20. Cottrell W. J., Paquette A. D., Keymel K. R., Foster T. H., Oseff A. R. Irradiance-dependent photobleaching and pain in delta-aminolevulinic acid-photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4475–4483. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5199
21. Christiansen K., Bjerring P., Troilius A. 5-ALA for photodynamic photorejuvenation — optimization of treatment regime based on normal-skin fluorescence measurements. *Lasers Surg Med*. 2007;39(4):302–310. DOI: 10.1002/lsm.20488
22. Serini S. M., Cannizzaro M. V., Dattola A., Garofalo V., Del Duca E., Ventura A. et al. The efficacy and tolerability of 5-aminolevulinic acid 5 % thermosetting gel photodynamic therapy (PDT) in the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. A two-center, prospective assessor-blinded, proof-of-concept study. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):156–162. DOI: 10.1111/jocd.12670
23. Doshi A., Zaheer A., Stiller M. J. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997;36(6):416–418. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1997.00099.x
24. Sakamoto F. H., Lopes J. D., Anderson R. R. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part I. Acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy? *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):183–193; quiz 93–94. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.056
25. Nicklas C., Rubio R., Cardenas C., Hasson A. Comparison of efficacy of aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. adapalene gel plus oral doxycycline for treatment of moderate acne vulgaris—A simple, blind, randomized, and controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(1):3–10. DOI: 10.1111/phpp.12413
26. Choi M. S., Yun S. J., Beom H. J., Park H. R., Lee J. B. Comparative study of the bactericidal effects of 5-aminolevulinic acid with blue and red light on *Propionibacterium acnes*. *J Dermatol*. 2011;38(7):661–666. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.01094.x
27. Giuliani J., Marzola M. The management of skin toxicity during erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: how much does it cost? *Cutaneous Ocul Toxicol*. 2013;32(3):248–251. DOI: 10.3109/15569527.2013.765444

28. Austin E., Jagdeo J. An *In Vitro* Approach to Photodynamic Therapy. *J Vis Exp*. 2018;138. DOI: 10.3791/58190
29. Mofteh N. H., Ibrahim S. M., Wahba N. H. Intense pulsed light versus photodynamic therapy using liposomal methylene blue gel for the treatment of truncal acne vulgaris: a comparative randomized split body study. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(4):263–268. DOI: 10.1007/s00403-016-1639-6
30. Fadel M., Salah M., Samy N., Mona S. Liposomal methylene blue hydrogel for selective photodynamic therapy of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(11):983–990.
31. Kim J. E., Hwang J. I., Lee J. I., Cho B. K., Park H. J. Pilot study on photodynamic therapy for acne using chlorophyll: evaluator-blinded, split-face study. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(1):35–36. DOI: 10.3109/09546634.2010.514598
32. Choi S. H., Seo J. W., Kim K. H. Comparative study of the bactericidal effects of indocyanine green- and methyl aminolevulinate-based photodynamic therapy on *Propionibacterium acnes* as a new treatment for acne. *J Dermatol*. 2018;45(7):824–829. DOI: 10.1111/1346-8138.14347
33. Wanitphakdeedecha R., Tavechodperathum N., Tantrapornpong P., Suphatsathienkul P., Techapichetvanich T., Eimpunth S. et al. Acne treatment efficacy of intense pulsed light photodynamic therapy with topical licochalcone A, l-carnitine, and decanediol: A split-face, double-blind, randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2019, Oct 6. DOI: 10.1111/jocd.13178 [Epub ahead of print]
34. Kolbe L., Immeyer J., Batzer J., Wensorra U., tom Dieck K., Mundt C. et al. Anti-inflammatory efficacy of Licochalcone A: correlation of clinical potency and *in vitro* effects. *Arch Dermatol Res*. 2006;298(1):23–30. DOI: 10.1007/s00403-006-0654-4
35. Weber T. M., Ceilley R. I., Buerger A., Kolbe L., Trookman N. S., Rizer R. L. et al. Skin tolerance, efficacy, and quality of life of patients with red facial skin using a skin care regimen containing Licochalcone A. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(3):227–232. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2006.00261.x
36. Udompataikul M., Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(6):660–665. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03845.x
37. Del Duca E., Manfredini M., Petrini N., Farnetani F., Chester J., Bennardo L. et al. Daylight Photodynamic Therapy with 5-aminolevulinic acid 5 % gel for the treatment of mild-to-moderate inflammatory acne. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019, Sep 12. DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06392-2 [Epub ahead of print]
38. Zheng Z., Zhang L. L., Shi L., Zhang Y. F., Wang B., Wu Q. Q. et al. What is the most relevant factor causing pain during ALA-PDT? A multicenter, open clinical pain score research trial of actinic keratosis, acne and condylomata acuminata. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;26:73–78. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.03.001
39. Zhang L., Wu Y., Zhang Y., Liu X., Wang B., Wang P. et al. Topical 5-aminolevulinic photodynamic therapy with red light vs intense pulsed light for the treatment of acne vulgaris: A split face, randomized, prospective study. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1375634. DOI: 10.1080/19381980.2017.1375634
40. Qureshi S., Lin J. Y. Utilizing non-ablative fractional photothermolysis prior to ALA-photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris: a case series. *Lasers Med Sci*. 2017;32(3):729–732. DOI: 10.1007/s10103-016-2029-1
41. Kennedy J. C., Pottier R. H. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*. 1992;14(4):275–292. DOI: 10.1016/1011-1344(92)85108-7
42. Stolik S., Tomas S. A., Ramon-Gallegos E., Sanchez F. Kinetic study of delta-Ala induced porphyrins in mice using photoacoustic and fluorescence spectroscopies. *J Photochem Photobiol B*. 2002;68(2–3):117–122. DOI: 10.1016/s1011-1344(02)00381-0
43. Orringer J. S., Sachs D. L., Bailey E., Kang S., Hamilton T., Voorhees J. J. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, split-face clinical trial of topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser therapy. *J Cosmet Dermatol*. 2010;9(1):28–34. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2010.00483.x
44. Oh S. H., Ryu D. J., Han E. C., Lee K. H., Lee J. H. A comparative study of topical 5-aminolevulinic acid incubation times in photodynamic therapy with intense pulsed light for the treatment of inflammatory acne. *Dermatol Surg*. 2009;35(12):1918–1926. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01315.x
45. Dessinioti C., Masouri S., Drakaki E., Katsambas A., Antoniou C. Short-contact, low-dose methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):215. DOI: 10.1111/bjd.14460
46. Sakamoto F. H., Torezan L., Anderson R. R. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):195–211; quiz-2. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.057
47. Riddle C. C., Terrell S. N., Menser M. B., Aires D. J., Schweiger E. S. A review of photodynamic therapy (PDT) for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(11):1010–1019.
48. Kwon H. H., Moon K. R., Park S. Y., Yoon J. Y., Suh D. H., Lee J. B. Daylight photodynamic therapy with 1.5 % 3-butenyl 5-aminolevulinic acid gel as a convenient, effective and safe therapy in acne treatment: A double-blind randomized controlled trial. *J Dermatol*. 2016;43(5):515–521. DOI: 10.1111/1346-8138.13191
49. Tyrrell J., Campbell S. M., Curnow A. The effect of air cooling pain relief on protoporphyrin IX photobleaching and clinical efficacy during dermatological photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*. 2011;103(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2010.12.011

**Информация об авторах**

**Дмитрий Анатольевич Андреев\*** — M.D., Ph.D., ведущий научный сотрудник, врач-дерматовенеролог научно-клинического отдела Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (495) 530-12-89; +7 (985) 724-05-10; e-mail: begaafd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

**Александр Александрович Завьялов** — д.м.н., профессор; врач-онколог; заведующий научно-клиническим отделом Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (495) 530-12-89; e-mail: azav06@mail.ru

**Татьяна Николаевна Ермолаева** — начальник отдела методологии и эффективности деятельности учреждений здравоохранения по профилю «онкология» Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (495) 530-12-89; e-mail: ermolaeva\_mzmo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3615-0292>

**Анна Геннадьевна Фисун** — научный сотрудник, научно-клинический отдел Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: PokatiloAnn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9840-3267>

**Ксения Игоревна Полякова** — научный сотрудник, научно-клинический отдел Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8462-2813>

**Виктория Алексеевна Дубовцева** — научный сотрудник, научно-клинический отдел Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: dubovtsewa.victoria@yandex.ru

**Тамара Евгеньевна Максимова** — научный сотрудник, научно-клинический отдел Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: maksimovatarae@mail.ru

**Information about the authors**

**Dmitry A. Andreev\*** — MD, Ph.D., Leading Researcher, Dermatovenereologist, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (495) 530-12-89; +7 (985) 724-05-10; e-mail: begaafd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

**Alexander A. Zavyalov** — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Oncologist; Head of Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (495) 530-12-89; e-mail: azav06@mail.ru

**Tatyana N. Ermolaeva** — Head of the Department of Methodology and Performance of Healthcare Institutions in the "Oncology" Profile, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (495) 530-12-89; e-mail: ermolaeva\_mzmo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3615-0292>

**Anna G. Fisun** — Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; e-mail: PokatiloAnn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9840-3267>

**Ksenia I. Polyakova** — Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8462-2813>

**Victoria A. Dubovtseva** — Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; e-mail: dubovtsewa.victoria@yandex.ru

**Tamara E. Maksimova** — Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; e-mail: maksimovatarae@mail.ru